



■廖木兴/图

国产“神药”离场 阿尔茨海默病药物 被称“研发死亡谷”

几年来的质疑和起落,停止在8月12日的“药品通知件送达信息”。等不来的“药品批准证明文件”,宣告了阿尔茨海默病(AD)国产新药甘露特钠胶囊的正式告别。甘露特钠的退出,是阿尔茨海默病药物市场的一个缩影——创新与争议并存,突破与挫折交织。虽然AD药物研发失败率很高,近年来仅有寥寥可数的针对性药物获批,但人类从未停止对这一疾病的攻坚。如今,AD药物研发由单一靶点到百花齐放,为AD治疗带来更多可能。

■新快报记者 梁瑜

1▶ AD国产新药甘露特钠上市5年后被迫退出

28年前,中国科学院上海药物研究所研究员耿美玉团队首次发现海藻提取物寡糖可抑制 β 淀粉样蛋白($A\beta$)聚集。2019年11月,国家药监局有条件批准甘露特钠上市,用于轻度至中度AD患者,成为全球首个基于“脑肠轴”机制的AD药物,被视为中国创新药的里程碑,绿谷制药甚至计划三年内进军国际市场。作为国内自主研发的创新药,甘露特钠填补了该领域17年无新药上市的空白。有条件批准是指药品监管部门在对药物进行审评后,认为其现有的临床试验数据已经能够初步证明药物的有效性和安全性,但还需要申请人补充一些特定的研究数据或满足某些特定条件后,方可获得正式批准的一种审批方式,旨在让一些具有潜在重大临床价值的药物能够尽快上市,以满足患者的临床需求。药品注册证书的有效期为五年。

虽然其临床试验数据的科学性争议从未停歇,但不妨碍上市后的甘露特钠大卖。上市首年,甘露特钠销售额突破15亿元,全国超3000家医院将其纳入处方。然而争议接踵而至——2020年7

月,《自然》子刊发表质疑文章指出其关键临床数据“无法重复”,美国FDA也因此暂停了国际Ⅲ期试验。尽管绿谷制药多次回应“数据真实有效”,但学术争议直接影响了市场信心,2023年销售额已下滑至不足5亿元。

按正常流程,2024年11月初,甘露特钠胶囊应当再获得药物注册证。甘露特钠注册证到期前,绿谷制药提交了补充申请数据,但国家药监局要求进一步提供Ⅲ期临床试验的完整结果及长期安全性数据。业内人士认为,监管部门对其“脑肠轴机制缺乏充分科学验证”及“长期疗效数据不足”存在顾虑。截至2025年8月,新证审批仍处于“技术审评”阶段。绿谷制药生产线早已停摆,全国药房库存告罄。随着时间推移,库存耗尽,5月全国多地出现断货,绿谷制药于5月30日发布内部通知,宣布全面停工停产。7月中旬,绿谷制药直接宣布裁员80%。8月12日,甘露特钠胶囊出现在国家药监局政务服务“药品通知件送达信息”而非“药品批准证明文件送达信息”中,这标志着这款争议性药物未获得再注册批准,正式退出市场。

2▶ AD药物国内市场格局重构 进口新药再成为主导

当甘露特钠陷入停滞时,国际市场两款淀粉样蛋白靶向药正改写AD治疗格局。

目前国内AD治疗以对症支持为主,主要药物包括胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、利斯的明、卡巴拉汀)和NMDA受体拮抗剂(美金刚)。前者通过抑制乙酰胆碱降解改善认知功能,但无法延缓病程;后者用于中重度患者,疗效有限。

2024年1月,礼来的多奈单抗(Donanemab)在中国获批,成为国内首个明确延缓疾病进展的药物;同年6月,卫材/渤健的仑卡奈单抗(Lecanemab)跟进上市。真实世界数据显示,二者可使早期患者认知衰退速度延缓25%~30%。

从卫材和渤健近日公布的财报可见,仑卡奈单抗销量十分理想。其财报显示,2025自然年上半年,仑卡奈单抗全球合计销售额378亿日元(约合人民币18.36亿元);其中,美国市场销售额约6300万美元,同比增长20%;美国市场以外销售额1.60亿美元,包括在二季度向

中国一次性发货约3500万美元(约合人民币2.50亿元)。

但是,两款创新药年治疗费高企。记者了解到,仑卡奈单抗每两周静脉注射一次,按60kg体重估算,年费用约18万元;多奈单抗每月静脉注射一次,年治疗费约22万元,若以18个月停药的治疗策略,全程约36万元。专家指出,在中国,20万元接近在三四线城市买一套房,更何况AD治疗是长期投入,对普通家庭来说难以承受。尽管两款药已被纳入部分商业保险,但全国仅约3000名患者实际使用,不足AD患者总数的0.1%。

而目前信息可见,两款AD创新药的可及性在提升。今年,国家医保局“医保+商保”双目录并轨调整,医保目录外增加了承接“高创新”与“高价值但暂未纳入医保”品种的商保目录。8月12日,国家医保局公示通过2025年医保目录与首版商保创新药目录的初步形式审查名单,仑卡奈单抗与多奈单抗双双在列,进入下一阶段的评审与价格博弈,预计今年10~11月公布最终结果。

3▶ 发病机制复杂 AD药物研发失败率高达99.6%

据《中国阿尔茨海默病报告2024》,我国阿尔茨海默病患者数量已占全球近30%,预计2050年将突破2765万人。而沙利文数据显示,2019年全球阿尔兹海默病患者人数已达5558万人,2030年预计将达到8060万人。全球AD药物市场规模已达580亿美元。

虽然有巨大的患者需求,但AD药物被称为“研发死亡谷”,全球累计投入超6000亿美元,研发失败率高达99.6%,远超肿瘤药(80%)和罕见病药(70%),是制药业最残酷的赛道,研发的高风险让不少资本半路放弃。

2024年,全球AD研发投入同比下降12%,多家生物制药企业因资金链断裂终止项目。中国情况更为严

峻:2024年AD领域融资额仅15亿元,较2021年峰值下降78%。2025年上半年4月,阿斯利康在Q1财报电话会议上明确宣布全面退出中枢神经领域,包括曾被视为阿尔茨海默病潜在突破性疗法的与礼来合作的AD药物MEDI1814,也在昭示着这一领域残酷的现实。

一位资深医药投资人坦言,AD研发药物从首次人体试验到上市平均需要12年,且成功概率不足1%,很少有资本愿意等待。这直接导致中国在研管线中,I期临床占比达45%,而Ⅲ期仅占11%,后期转化能力薄弱。全球情况也是如此,截至2025年1月,全球182项对AD适应症的临床试验中,涉及138种药物,其中处于Ⅲ期临床的31款、Ⅱ期临床的75款。

4▶ 药物研发攻坚,已从单靶点到多维度

尽管全球AD药物研发6000亿美元投入换来99.6%的失败率,但人类从未停止对这一疾病的攻坚。如今,AD药物研发由单一靶点和方向到百花齐放,为AD治疗带来更多可能。

21世纪初,AD病理机制研究取得突破, β 淀粉样蛋白($A\beta$)沉积的 $A\beta$ 假说成为研发主流。后因礼来Solanezumab的研发终止、渤健阿杜那单抗Aduhelm临床获益不显著撤市而引发行业对 $A\beta$ 假说的广泛质疑。2019年,绿谷制药的甘露特钠在中国有条件获批,成为全球首个基于“脑肠轴”机制的AD药物,但其Ⅱ期临床试验数据的科学性争议从未停歇。直到2024年,卫材/渤健仑卡奈单抗(Lecanemab)和礼来多奈单抗(Donanemab)相继通过Ⅲ期验证,首次证实“清除 $A\beta$ 可显著延缓认知衰退”,年减缓率达到了27%~35%,被认为是AD药物最大的突破。

如今,AD药物研发方向更丰富。一方面,第三代 $A\beta$ 靶向药持续优化:礼来Remternetug靶向毒性更强的 $A\beta$ N3(pE)亚型,Ⅱ期试验显示淀粉样蛋白清除率达92%,预计将于2026年公布Ⅲ期临床结果;罗氏的Trontinemab通过“血脑屏障穿透增强技术”使抗体入脑量提升三倍,ARIA(淀粉样蛋白相关成像异常)发生率降至5%以下。另一方面,非 $A\beta$ 机制药物崛起:早年以淀粉样蛋白为靶点的靶向药占比降低,神经炎症、tau蛋白、神

经再生等机制崛起,如百健靶向tau蛋白的Zagotenemab、诺华调控神经炎症的CNP520、改善脑代谢的司美格鲁肽(诺和诺德)等Ⅲ期药物均显示出潜力。其中诺和诺德的明星减重药GLP-1受体激动剂司美格鲁肽“老药新用”,可使早期患者认知评分下降减缓18%,为代谢-神经关联机制提供新证据。此外,联合疗法成新宠,百健与卫材合作开发 $A\beta$ +tau双抗,Ⅱ期试验显示认知下降速度延缓40%,远超单靶点药物。

面对国际巨头的竞争,中国企业选择“错位研发”。通化金马全球首个双重胆碱酯酶抑制剂琥珀八氢吡啶片在2024年8月提交上市申请,已进入国家药品监督管理局药品审评中心的审评审批环节,与已上市抗AD药物相比,患者获益突出且不增加安全性风险;康诺亚抗 $A\beta$ 单抗CM383采用“皮下注射+低剂量”设计,Ib期试验中淀粉样蛋白负荷下降20%,给药频率仅需每月一次;恒瑞医药抗 $A\beta$ 单抗SHR-1707(Ⅱ期);润佳医药的小分子 $A\beta$ 抑制剂RP902处于Ⅱ/Ⅲ期临床试验;泰德制药利斯的明透皮贴剂采用透皮给药技术,2024年获批,降低胃肠道不良反应,实现国产化。

扫码获取更多
健康医药资讯